

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

دانشگاه یزد
دانشکده علوم
گروه شیمی

پایان نامه

جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد شیمی آلی

سنتز سیانوپیریدین‌ها از طریق واکنش‌های تراکمی

استاد راهنما

دکتر فاطمه تمدن

استاد مشاور

دکتر محمدعلی امراللهی

پژوهش و نگارش

هادی شمشکی

آذر ۱۳۸۹

تقدیم به همه کسانی که امروز را سختین روز از آینده خود می دانند و برای فردایی بهتر می کوشند. و از سرکار خانم دکتر تمدن که مراد این پایان نامه یاری نموده اند کمال تقدیر و تشکر را دارم.

تقدیم به

پدر و مادر مهربانم که همواره از حمایت های بی دریغ آنها بهره مند بوده ام و آنان که عشق و محبت های

بی دریغشان کرم بخش وجود و روشنائی بخش راهم بوده است.

چکیده

مشتقات پیریدین زیر مجموعه‌ای از ترکیبات هتروسیکلی حامل نیتروژن هستند که از قطران زغال سنگ و پیرولیز مغز و استخوان تهیه می‌شوند و به عنوان حلال، باز و همچنین به عنوان پیش ساختارهایی در سنتز ویتامین‌ها، مواد دارویی، طعم دهنده‌های غذایی، رنگ‌ها، چسب‌ها، علف‌کش‌ها، حشره‌کش‌ها و لاستیک‌ها استفاده می‌شوند. بنابراین روش‌های متنوعی در صنعت و آزمایشگاه‌ها برای سنتز مشتقات پیریدینی ارائه شده است. در بین روش‌های سنتزی، واکنش‌های تراکمی چند جزئی هانش و گوارشی - تورپ^۱ بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. واکنش کلاسیک گوارشی - تورپ شامل ترکیب شدن مقادیر زیادی از سیانواستر، β -دی استر با آمونیوم استات در شرایط رفلاکس مخلوط آزئوتروپی استیک اسید، بنزن و آب به مدت ۴۵ ساعت می‌باشد. این نکته قابل ذکر است که این روش کمتر برای سنتز پیریدین مورد استفاده قرار گرفته است. در این پایان نامه یک روش جدید و سبز برای سنتز پیریدین‌های دارای استخلاف آبدوست در محیط آبی آمونیوم کربنات و بدون استفاده از آزئوتروپ آب و بنزن گزارش می‌شود. به عبارت دیگر انواع مشتقات شناخته شده و جدید هیدروکسی سیانوپیریدین‌ها و ۳-سیانوپیریدین‌ها با خلوص و بازده بالا از طریق واکنش گوارشی - تورپ تهیه شد. از مزایای این روش می‌توان به استفاده از مواد اولیه ساده، بازده و درجه خلوص بالای محصولات و جداسازی آسان محصول بدون استفاده از حلال‌های آلی اشاره کرد.

^۱ -Guareschi-Thorpe

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول:	
۱-۱ مقدمه	۲
۲-۱ پیریدین	۲
۱-۲-۱ خواص پیریدین	۲
۲-۲-۱ کاربردهای پیریدین	۲
۳-۲-۱ مروری بر روشهای سنتز پیریدین	۵
۱-۳-۲-۱ سنتز پیریدین به روش هانش	۶
۲-۳-۲-۱ سنتز پیریدین به روش چی چی بابین	۷
۳-۳-۲-۱ سنتز پیریدین از مالونونیتریل	۷
۴-۳-۲-۱ سنتز پیریدین از طریق واکنش تراکم سه جزئی	۱۰
۵-۳-۲-۱ سنتز پیریدین به روش گوارشی-تورپ	۱۱
۳-۱ کاربرد آمونیوم کربنات در واکنشهای آلی	۱۹
فصل دوم:	
۱-۲ بخش عمومی	۲۳
۱-۱-۲ مواد اولیه	۲۳
۲-۱-۲ دستگاههای مورد نیاز	۲۳
۲-۲ آزمایشها	۲۳
۱-۲-۲ واکنش گوارشی-تورپ	۲۳
۲-۲-۲ واکنش گوارشی-تورپ با اتیل استو استات و اتیل سیانو استات در حضور منابع مختلف	۲۳
۳-۲-۲ روش عمومی برای تهیه ترکیبات سیانو پیریدینها از طریق واکنش گوارشی-تورپ	
در حضور $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	۲۴

۴-۲-۲ واکنش گوارشی-تورپ با استفاده از سیانواستامید به جای سیانواستر و آمونیاک یا ۳و۱-	۲۴
دی کربونیل های دیگر.....	
۵-۲-۲ شواهد طیفی و خصوصیات فیزیکی محصولات ۴،۱-دی هیدروپیریدینی و پیریدینی.....	۲۵
فصل سوم:	
مقدمه.....	۳۰
۱-۳ واکنش گوارشی-تورپ.....	۳۲
۱-۱-۳ بررسی واکنش گوارشی-تورپ.....	۳۳
۲-۱-۳ بررسی واکنش گوارشی-تورپ در حضور منابع مختلف آمونیاک.....	۳۴
۳-۱-۳ بهینه کردن مقدار آمونیوم کربنات در واکنش گوارشی-تورپ.....	۳۵
۴-۱-۳ بررسی اثر حلال بر واکنش گوارشی-تورپ.....	۳۶
۵-۱-۳ بررسی جزئیات مکانیسمی واکنش گوارشی-تورپ در حضور آمونیوم کربنات.....	۳۶
۶-۱-۳ بررسی تهیه سیانواستامید از سیانواستر در حضور منابع مختلف نیتروژن.....	۳۷
۷-۱-۳ بررسی واکنش سیانواستامید با اتیل استات در حضور نمک آمونیوم کربنات.....	۳۹
۸-۱-۳ بررسی تعمیم واکنش تراکم سیانو استامید به β -کتواسترهای مختلف.....	۴۰
۹-۱-۳ بررسی عمومیت واکنش تراکم سیانواستامید با ۳و۱-دی کتونهای مختلف در حضور	
$(NH_4)_2CO_3$	۴۳
۱۰-۱-۳ بررسی واکنش سیانواتیل استات با ۳و۱-دی کربونیل های مختلف در حضور آمونیوم	
کربنات.....	۴۵
۱۱-۱-۳ واکنش تراکم سیانواستامید با ۳و۱-دی کتون های مختلف در حضور امواج مافوق	
صوت.....	۴۷
۱۲-۱-۳ واکنش تراکم سیانواستامید با دی اتیل مالونات در حضور آمونیوم کربنات.....	۴۸
۱۳-۱-۳ واکنش تراکم مالونونیتریل با ترکیبات ۳و۱-دی کربونیلی مختلف در حضور آمونیوم	
کربنات یا مخلوط آمونیوم کلرید/سدیم کربنات.....	۴۹
۱۴-۱-۳ تفسیر داده طیفی ۴- (تری فلوئورو متیل)-۲-هیدروکسی-۶-متیل پیریدین	
۳-کربونیتریل (ردیف ۴، جدول ۳-۸).....	۵۱
مراجع.....	۸۴

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول ۳-۱- بررسی واکنش تراکم اتیل استو استات با سیانواتیل استات در حضور منابع مختلف نیتروژن ..	۳۴
جدول ۳-۲- بررسی تغییرات مقدار آمونیوم کربنات بر واکنش گوارشی-تورپ ..	۳۵
جدول ۳-۳- بررسی اثر حلال بر واکنش گوارشی-تورپ در حضور آمونیوم کربنات ..	۳۶
جدول ۳-۴- واکنش سیانواتیل استات با منابع مختلف آمونیاک ..	۳۸
جدول ۳-۵- واکنش تراکم سیانواستامید با اتیل استواستات در حضور نمکهای آمونیوم ..	۳۹
جدول ۳-۶- واکنش سیانواستامید با β -کتواسترهای مختلف در حضور آمونیوم کربنات ..	۴۰
جدول ۳-۷- واکنش سیانواستامید با β -کتواسترهای مختلف در حضور $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$..	۴۱
جدول ۳-۸- واکنش سیانواستامید با ۱و۳-دی کتونهای مختلف ..	۴۳
جدول ۳-۹- بررسی واکنش سیانواتیل استات با ۱و۳-دی کربونیل های مختلف در حضور آمونیوم کربنات	۴۶
جدول ۳-۱۰- واکنش تراکم سیانواستامید با ۱و۳-دی کتونهای مختلف در حضور امواج مافوق صوت ..	۴۸

فصل اول

مروری بر سنتز سیانوپیریدین‌ها به روش‌های تراکمی

۱-۱- مقدمه

پیریدین یک ترکیب آروماتیک، متشکل از پنج اتم کربن و یک اتم نیتروژن می‌باشد که جفت الکترون نیتروژن در صفحه حلقه قرار می‌گیرد. بنابراین از پیریدین به عنوان یک باز آلی استفاده می‌شود.

۱-۲- پیریدین

وجود یک نیتروژن در حلقه سبب می‌شود که پیریدین رفتاری مشابه با نیتروبنزن را از خود نشان دهد، به طوری که آمادگی آن برای انجام واکنش‌های الکتروفیلی آروماتیک کمتر از بنزن و برای انجام واکنش‌های نوکلئوفیلی آروماتیک بیشتر از بنزن است [۱].

۱-۲-۱- خواص پیریدین

از نظر خواص فیزیکی، پیریدین یک مایع قطبی پایدار، تقریباً غیرفعال با نقطه جوش 115°C همراه با بوی خیلی تند و نامطلوب می‌باشد که هم در آب و هم در حلال‌های آلی قابلیت حل شدن را دارد. پیریدین برای اولین بار مانند پیرول از پیرولیز استخوان بدست آمد و نامش مشتق شده از زبان یونانی pyr به معنای آتش و idine به معنای خصلت آروماتیکی و بازی است. بعضی از مشتقات پیریدین همچنین می‌توانند از شکسته شدن خیلی از محصولات طبیعی در محیط به وجود آیند، بنابراین تعدادی از این مشتقات پیریدین از قطران زغال سنگ نیز جداسازی شده‌اند [۲-۳].

۱-۲-۲- کاربردهای پیریدین

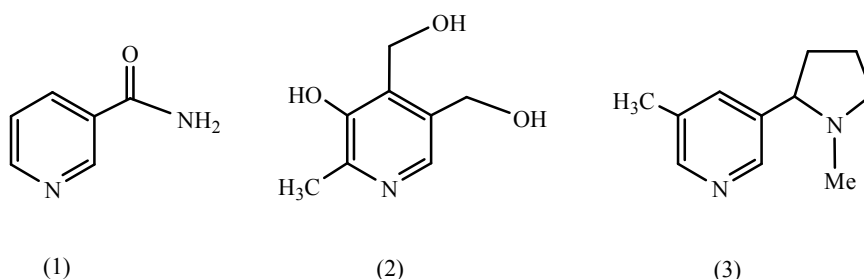
اولین کاربرد پیریدین به عنوان حلال است. پیریدین دوتریم‌دار به عنوان یک حلال قطبی در طیف‌گیری ^1H NMR استفاده می‌شود. مشهورترین کاربرد کلاسیک پیریدین کاربرد آن در واکنش‌های شاتن-بامن^۱ و واکنش تراکمی ناوناگل^۲ است. در واکنش شاتن-بامن، پیریدین در ابتدا

¹ Schotten-Baumann

² Knoevenagel

به عنوان یک نوکلئوفیل به جای کلر در آسیل کلریدهای آروماتیک نشسته و با ایجاد یک ترک‌شونده پیریدینی بهتر، فعالیت کم این دسته از آسیل کلریدها را جبران می‌کند. در واکنش تراکمی نوناگل نیز پیریدین به عنوان یک باز آلی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۴]. علاوه بر این کاربردها، مشتقات پیریدین در سنتز حشره‌کش‌ها و آفت‌کش‌ها، طعم‌دهنده‌های غذایی، رنگ، لاستیک‌ها و چسبها به کار می‌روند. در شیمی تجزیه نیز پیریدین به همراه باربیتوریک‌اسید در تعیین یون سیانید به روش رنگ سنجی در ماتریکس آبی مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین در ابتدا از پیریدین در تیتراسیون کارل-فیشر^۱ به عنوان باز استفاده می‌شد که البته بعدها به دلایل قدرت بازی بیشتر و بی‌بودن ایمیدازول، جای آن را گرفت [۵].

از نظر بیولوژیکی و دارویی، مشتقات پیریدین خواص ویژه‌ای از خود نشان می‌دهند، به طوری که تشخیص اهمیت نیاسین^۲ (۱) و پیریدوکسین^۳ (۲) و از خانواده ویتامین‌های ب باعث اهمیت و رشد شیمی پیریدین شد. به علاوه آلکالوئیدهای سمی مثل نیکوتین^۴ (۳) نیز در خانواده مشتقات پیریدین جای می‌گیرند [۶-۸] (طرح ۱-۱).



طرح ۱-۱

همچنین مشتقات پیریدین، بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی و شیمیایی را به طور کلیدی کاتالیست می‌کنند. در بسیاری از آنزیم‌ها، مشتقات پیریدین نقش کوانزیمی دارند که از این دسته

^۱ Karl Fischer

^۲ Niacin

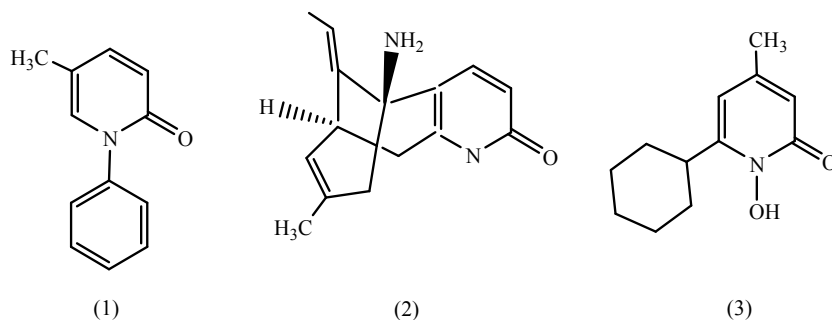
^۳ Pyridoxin

^۴ Nicotin

می‌توان به کوانزیم‌های NAD و NADP اشاره کرد [۹]. علاوه، آمینوپیریدین‌ها می‌توانند پیریدین‌های استخلاف‌دار فعال بیولوژیکی دیگر را بوجود آورند. همچنین به علت توانایی کی‌لیت شدن، ۲-آمینوپیریدین‌ها به طور معمول بعنوان لیگاند در شیمی معدنی و شیمی آلی فلزی به کار می‌روند. مشتقات نیتریل‌دار پیریدین هم خود فعالیت بیولوژیکی دارند و هم پیش‌ساختارهای خوبی برای سنتز دیگر مشتقات فعال بیولوژیکی پیریدین هستند. سیانوپیریدین‌های دارای گروه‌های آلکیل و آریل مختلف بخش اصلی ساختاری مولکول‌های با فعالیت ضد میکروبی^۱، ضد فشارخون^۲، ضد التهاب^۳، ضد درد^۴، ضد تب^۵ و بیماری‌های قلبی^۶ را تشکیل می‌دهند [۱۰-۱۱].

از دیگر مشتقات فعال بیولوژیکی پیریدین می‌توان به ۲-پیریدون‌ها اشاره کرد. برای مثال

می‌توان از پیرفنیدون^۷، هوپرزین A^۸ و سیکلوپروکس^۹ نام برد [۱۲] (طرح ۱-۲).



طرح ۱-۲

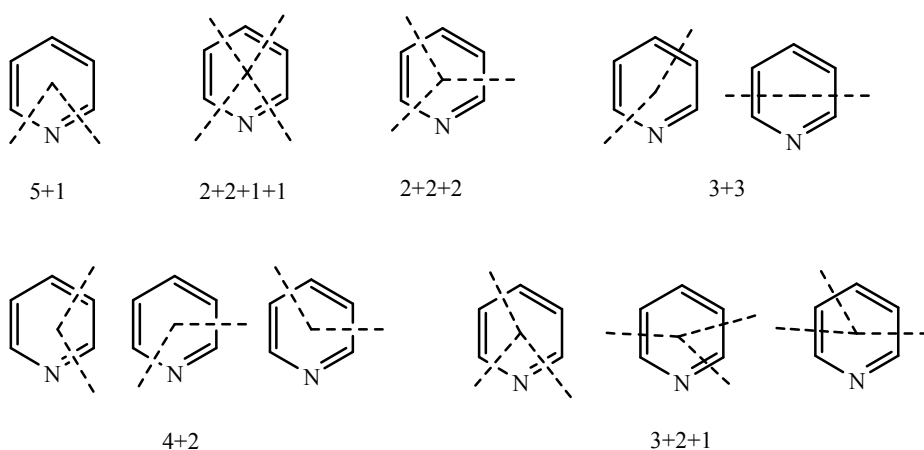
از این ترکیبات در دهه گذشته در درمان بیماری آلزایمر، بیماری‌های قارچی و

مهارکننده‌های آنزیمی استفاده شده است [۱۲].

¹ Anti microbial
² Anti hypertensive
³ Inflammatory
⁴ Pain killer
⁵ Anti pyretic
⁶ Cardiovascular
⁷ Pirfenidone
⁸ Huperzine A
⁹ Cyclopirox

۳-۲-۱- مروری بر روش‌های سنتز پیریدین

روش‌های سنتز پیریدین بسیار متنوع و حاکی از اهمیت این مولکول و مشتقات آن می‌باشد. براساس سنتز معکوس، استراتژی‌های مختلفی برای سنتز مشتقات پیریدین ارائه شده است که به طور کلی به صورت زیر دسته‌بندی شده است [۴ و ۱۳-۱۴] (طرح ۳-۱).

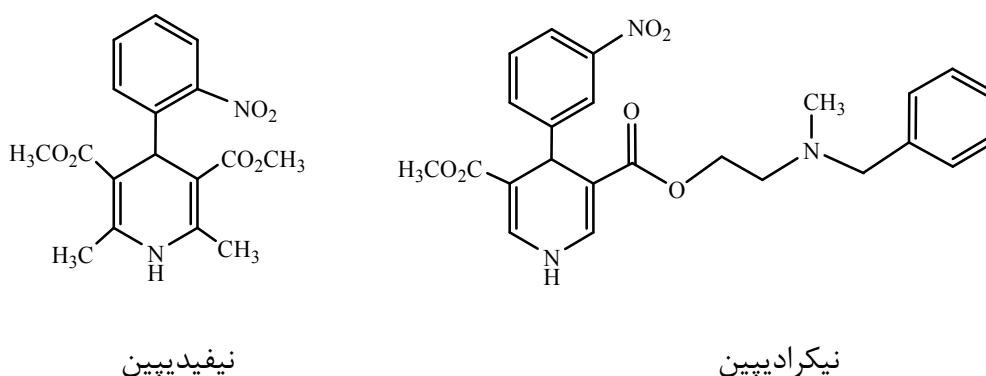


طرح ۳-۱

بین استراتژی‌های ارائه شده برای سنتز پیریدین به روش معکوس بعضی از روش‌ها بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. مثلاً برای سنتز پیریدین‌های ساده و پراستخلاف، واکنش بین دو جزء واکنش‌گر که یکی شامل پنج اتم تشکیل‌دهنده حلقه و جزء دیگر شامل یک اتم می‌باشد. در چنین واکنش‌هایی عمده‌تاً یک ترکیب ۵،۱-دی‌کربونیلی با یک منبع یک اتمی نیتروژن متراکم می‌شود. به طور مثال، اگرچه روش هانش یک واکنش چهارجزئی از نوع $2+2+1+1$ می‌باشد، نهایتاً در تبدیل به پیریدین از مسیر $5+1$ می‌گذرد [۱۵]. به هر حال، در یک نگاه کلی می‌توان نتیجه گرفت که اکثر مشتقات پیریدین از مسیر واکنش‌های تراکمی چندجزئی پیش می‌روند. به همین منظور، روش‌های کلی چندجزئی برای پیریدین در زیر مورد بررسی قرار گرفته است.

۱-۲-۳-۱- سنتز پیریدین به روش هانش^۱

واکنش هانش یک واکنش تراکمی چهارجزئی می‌باشد که بیش از یک قرن پیش توسط آرتور هانش ارائه شده است [۱۶]. واکنش تراکمی ترکیبات ۳،۱-دی‌کربونیلی با آلدئیدها و مشتقات آمونیاک منجر به سنتز ترکیبات ۱،۴-دی‌هیدروپیریدینی می‌شود که در اثر اکسایش به پیریدین تبدیل می‌شوند. این واکنش‌ها به طور گسترده‌ای برای سنتز دی‌هیدروپیریدین‌ها و پیریدین‌هایی که استخلاف‌های قرینه دارند، بکار گرفته شده است. در سال‌های اخیر، به دنبال کشف خصوصیات مفید برخی از محصولات دی‌هیدروپیریدینی، سنتز هانش اهمیت خاصی یافته است. برای مثال، مشتقات دی‌هیدروپیریدین مانند نیکرادپین^۲ و نیفدپین^۳ به عنوان داروهای ضد فشار خون، گشادکننده عروق و درمان سکت‌های قلبی به کار می‌روند [۱۷] (طرح ۱-۴).



طرح ۱-۴

این داروها، در فرآیند عملکرد دارویی خود به پیریدین تبدیل می‌شوند. به علاوه، دی‌هیدروپیریدین‌ها، بخش کوانزیمی بعضی از آنزیم‌هایی را تشکیل می‌دهند که در واکنش‌های اکسایش و کاهش شرکت می‌کنند و قسمت دی‌هیدروپیریدینی این آنزیم‌ها نیز در تبدیلات

^۱ Hantzsch

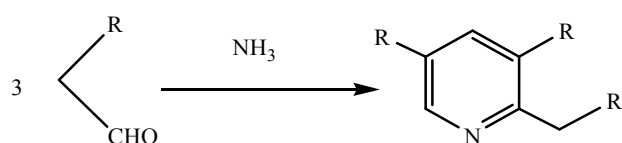
^۲ Nikradipine

^۳ Nifedipine

بیوشیمیایی به فرم پیریدینی خود در می‌آیند. بنابراین بخش عمده ای از تحقیقات روز شیمی به این واکنش‌ها اختصاص یافته است.

۱-۲-۳-۲- سنتز پیریدین به روش چی چی بابین^۱

واکنش چی چی بابین یک واکنش چهارجزی برای سنتز پیریدین می‌باشد. این روش برای اولین بار در سال ۱۹۰۵ گزارش شد، که در آن با عبور دادن بخار آلدئیدهای آلیفاتیک و آمونیاک از روی بستر آلومینا در دمای ۳۰۰-۴۰۰°C، مشتق پیریدینی بدست آمده است که در موقعیت‌های ۲، ۳ و ۵ آن دارای استخلاف آلکیل می‌باشد [۱۸] (طرح ۵-۱).



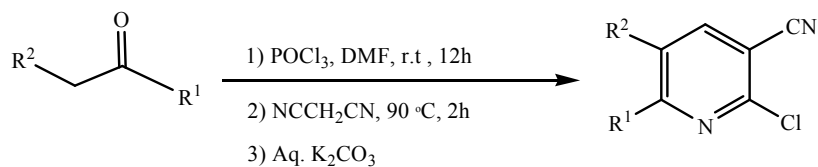
طرح ۵-۱

۱-۲-۳-۳- سنتز پیریدین از مالونونیتریل

مشتقات پیریدین را می‌توان از مسیر واکنش‌های تراکمی چندجزی که شامل یک جزء مالونونیتریل باشد تهیه کرد. محصول پیریدینی این واکنش‌ها دارای استخلاف نیتریلی می‌باشد. براساس گزارشی که در سال‌های اخیر منتشر شده است، از یک کتون قابل انوله‌شدن با واکنش‌گر ویلز-مایر^۲ و مالونونیتریل، محصول سیانوپیریدینی مربوطه سنتز شده است [۱۹] (طرح ۶-۱).

¹ Chi chi babin

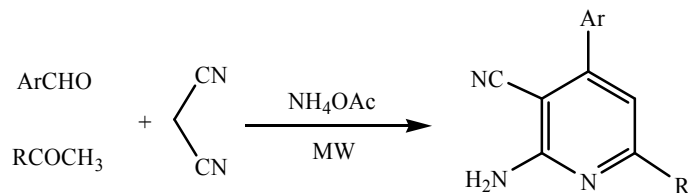
² Vilsmeier



طرح ۶-۱

در گزارشی دیگر، از تراکم بین یک آلدئید، مالونونیتریل و یک کتون با استفاده از تابش

ریزموج و در غیاب حلال، ۲-آمینو-۳-سیانوپیریدین‌ها سنتز شده‌اند [۲۰] (طرح ۷-۱).



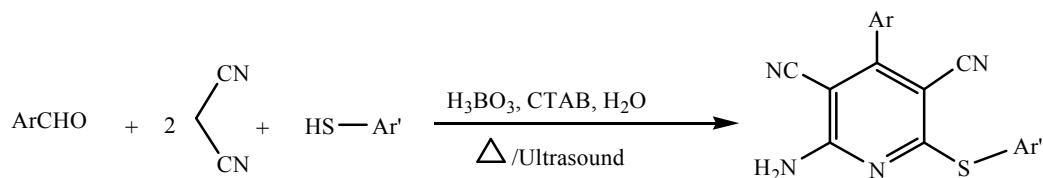
طرح ۷-۱

اخیراً گزارشی مبنی بر تراکم دو مول مالونونیتریل، یک مول آلدئید و تیوفنول مبنی بر

سنتز محصول سیانوپیریدینی مربوطه منتشر شده است. این واکنش با استفاده از تابش امواج

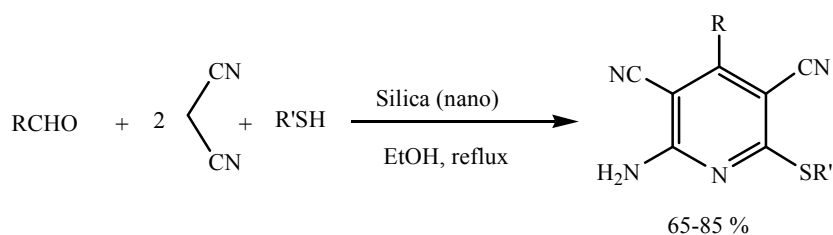
فراصوت در آب انجام شده و از بوریک‌اسید به عنوان کاتالیزور استفاده شده است [۲۱-۲۲]

(طرح ۸-۱).



طرح ۸-۱

در این واکنش بوریک اسید به عنوان کاتالیزور محلول در آب [۲۱] و از نمک ستیل تری بوتیل آمونیوم (CTAB) به عنوان سورفکتانت^۱ در شرایط آبی مورد استفاده قرار گرفته است. براساس گزارش دیگری در سال ۲۰۰۹، سنتز پیریدین‌های پراستخلاف شامل استخلاف نیتریلی از مسیر واکنش چندجزئی با استفاده از مالونیتریل ارائه شده است. واکنش شامل تراکم یک آلدئید، دو مول مالونونیتریل و تیوفنول یا تیول‌های دیگر در حلال اتانول در حضور نانوذرات سیلیکا می‌باشد [۲۳] (طرح ۹-۱).

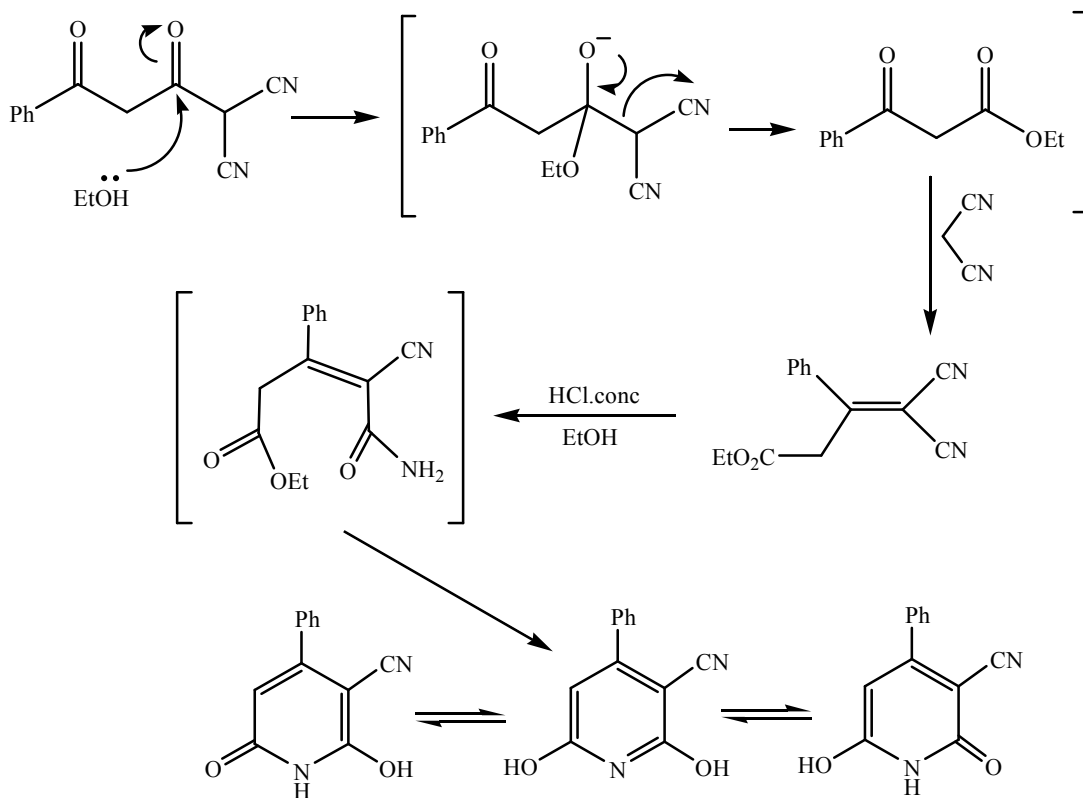


طرح ۹-۱

برای تهیه مشتقات پیریدین از مسیر واکنش فوق از کاتالیزور روی کلرید و تابش ریزموج نیز استفاده شده است [۲۴]. براساس گزارش، بازده محصولات در مقایسه با روش‌های قبلی بیشتر گزارش شده است.

در روش دیگری، به منظور مطالعه مکانیسمی از یک ماده اولیه خاص در ابتدا اتیل بنزوئیل استات و مالونونیتریل حاصل شده که طی انجام تراکم‌های کلایزن و ناوناگل، هیدرولیز و سپس حلقوی شدن، محصول سیانوپیریدینی مربوطه سنتز شده است [۲۵] (طرح ۱۰-۱).

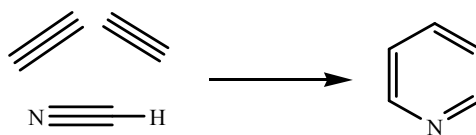
¹ Surfactant



طرح ۱۰-۱

۴-۳-۲-۱- سنتز پیریدین از طریق واکنش تراکم سه جزئی ترکیبات استیلنی

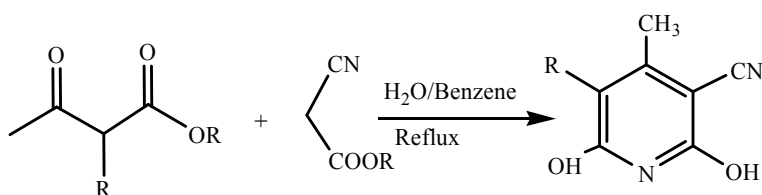
روش دیگر در تهیه پیریدین، تراکم سه جزئی حلقوی شدن شامل دو مول استیلن و یک مول هیدروژن سیانید است که پس از عبور از یک تیوب داغ محصول پیریدینی بدست آمده است. [۲۷، ۴] (طرح ۱۱-۱).



طرح ۱۱-۱

۱-۲-۳-۵- سنتز پیریدین به روش گوارشی-تورپ^۱

در سال ۱۸۹۴ گزارشی مبنی بر سنتز ۲-پیریدون از طریق یک واکنش تراکمی توسط گوارشی-تورپ ارائه شد. در این واکنش، از تراکم سیانواستر و یک ترکیب ۱ و ۳ دی کربونیل با آمونیاک در رفلکس بنزن به مدت دو روز محصول سیانوپیپریدونی مربوطه سنتز شد [۲۷-۲۸] (طرح ۱-۱۲).

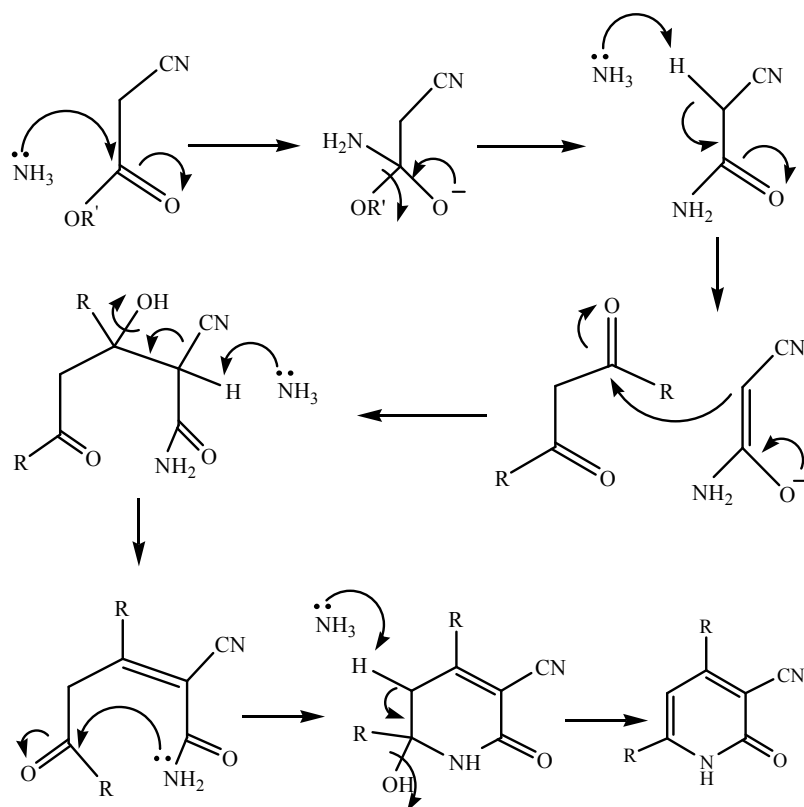


طرح ۱-۱۲

همان‌طور که از شکل پیداست، براساس سنتز معکوس روش گوارشی-تورپ می‌تواند به صورت یک استراتژی ۱+۲+۳ یا ۳+۳ برای سنتز حلقه پیریدین باشد [۴، ۱۵].

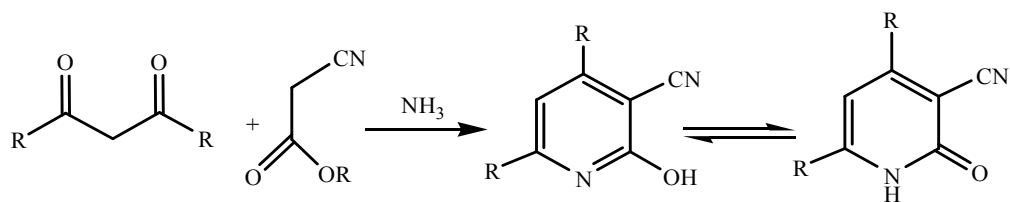
مکانیزم پیشنهادی برای واکنش گوارشی-تورپ، در شکل زیر آمده است (طرح ۱-۱۳). براساس مکانیزم ارائه شده، در ابتدا از واکنش آمونیاک با β -سیانواستر، سیانواستامید تولید می‌شود. سیانو استامید تولیدشده با یک مول ۱ و ۳-دی کربونیل متراکم شده و یک ۱ و ۵-دی کربونیل را تولید می‌کند، که در حضور آمونیاک حلقه بسته می‌شود. در مرحله بعدی، پس از آبدگیری محصول سیانوپیپریدونی سنتز می‌شود که با فرم هیدروکسی پیریدینی آن در تعادل می‌باشد [۲۹].

¹ Guareshi-Torpe



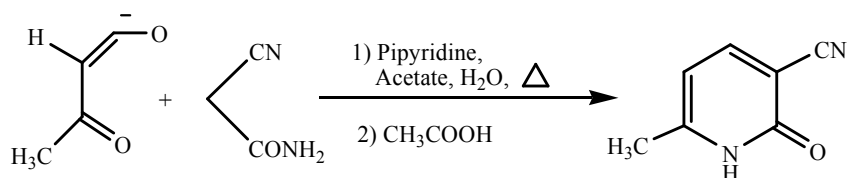
طرح ۱-۱۳

اگرچه شباهت زیادی بین واکنش هانش و واکنش گوارشی-تورپ وجود دارد، ولی این واکنش کمتر به منظور تهیه پیریدون مورد بررسی قرار گرفته است. براساس دومین گزارش ارائه شده برای این واکنش از تراکم سیانواستیک استر با یک ۱ و ۳-دی کتون در حضور آمونیاک ۲- هیدروکسی پیریدین سنتز شد [۳۰] (طرح ۱-۱۴).



طرح ۱-۱۴

براساس گزارش اصلاح شده دیگری به جای ترکیب دی کربونیل از یک نمک انولاتی استفاده شده است که در تراکم سیانواستامید در حضور پی پیریدین استات به محصول سیانوپیپریدینی مربوطه تبدیل شده است [۳۱] (۱ طرح ۱۵-۱).



طرح ۱-۱۵

به منظور سنتز سیانوپیپریدین‌ها، از مسیر واکنش گوارشی-تورپ، واکنش تراکم انامین‌های مختلف با سیانواستامید بررسی شده و نتایج این بررسی نشان داده که تشکیل محصول هیدروکسی پیپریدینی یا پیپریدونی کاملاً به ساختمان ترکیب دی کربونیلی بستگی دارد [۳۲]. به طوری که از واکنش انامین‌های تهیه شده از ۳و۱-دی کربونیل‌ها، محصول سیانوپیپریدینی مربوطه حاصل شده است. در حالیکه واکنش تراکمی انامین استخراج شده از تری کربونیل‌ها با سیانواستامید از مسیر مکانیزمی زیر منجر به تشکیل بنزن‌های پراستخلاف شده است [۳۳-۳۴] (طرح ۱-۱۶).